In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful













LA RESISTANCE BACTERIENNE AUX ANTIBIOTIQUES

Dr. HENNICHE

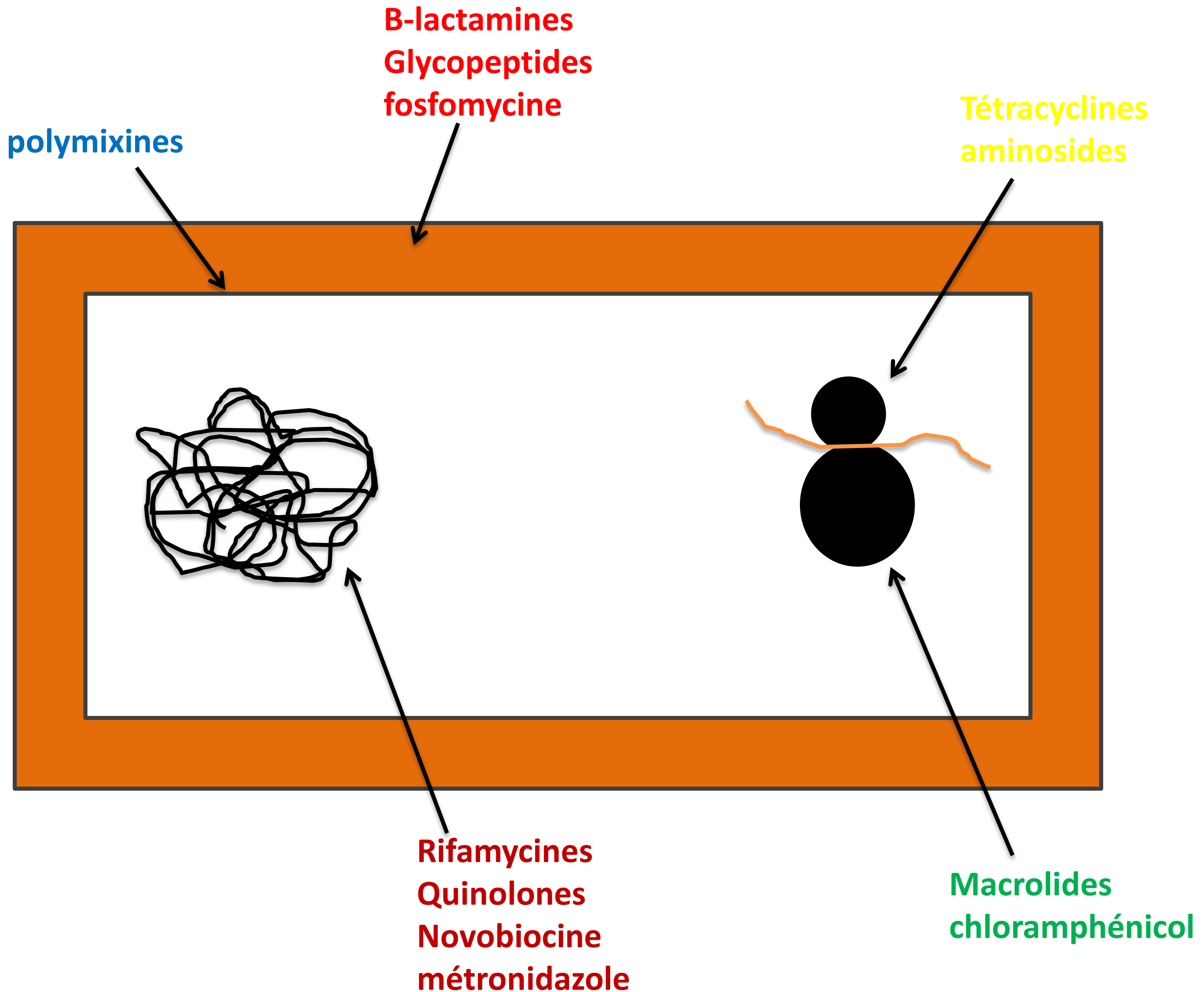
Novembre 2015

Rappel

MODE D'ACTION DES ANTIBIOTIQUES

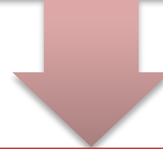
Les antibiotiques agissent sur les bactéries par action sur :

- La paroi bactérienne
- La membrane cytoplasmique
- La synthèse protéique
- La synthèse des acides nucléiques
- Et par inhibition compétitive

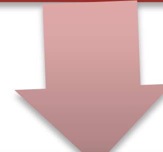

B-lactamines
Glycopeptides
fosfomycine
polymixines
Tétracyclines
aminosides
Rifamycines
Quinolones
Novobiocine
métronidazole
Macrolides
chloramphénicol

INTRODUCTION

Introduction des ATB



Apparition des résistances



Traitement difficile

certaines bactéries acquièrent facilement et de plus en plus des résistances surtout en milieu hospitalier (Staphylocoques, Pseudomonas, Acinetobacter et Entérobactéries)

DEFINITIONS

- **La résistance naturelle**

C'est une insensibilité aux antibiotiques (un groupe ou une famille), existant naturellement chez tous les membres d'un genre ou d'une espèce bactérienne, elle fait donc partie du patrimoine génétique normal du genre ou de l'espèce.

La souche est qualifiée de « sauvage » car non modifiée.

❑ La résistance acquise

Une souche bactérienne est dite résistante lorsqu’elle supporte une concentration d’antibiotique nettement plus élevée que celle qui inhibe la croissance de la majorité des autres bactéries de la même espèce.

Cette résistance est acquise grâce à de nouveaux gènes qui sont capables de rendre la bactérie insensible à un antibiotique ou un groupe d’antibiotiques. Ces gènes peuvent être obtenus par mutation au niveau du chromosome, ou bien par transfert d’ADN de plasmide ou de transposon.

La mutation

C'est une modification brusque d'un caractère transmis héréditairement, elle entraine une modification des structures cellulaires, rendant la bactérie insensible à un antibiotique.

La mutation est spontanée, rare (le taux est de 10^{-6} à 10^{-9}), touche un seul caractère à la fois et elle est transmissible de génération en génération.

Le plasmide

C'est un fragment d'ADN double brin extra chromosomique capable de s'autorépliquer et de se transférer d'une bactérie à une autre.

Il peut porter plusieurs caractères à la fois.

Le transposon

C'est un gène mobile appelé « gène sautant », codant pour une résistance aux antibiotiques, il possède la capacité de se transférer d'un plasmide vers un chromosome, et d'un chromosome vers un autre plasmide.

- **Le transposon ainsi que le plasmide peuvent véhiculer la résistance à plusieurs antibiotiques à la fois.**

La résistance bactérienne se caractérise par:

- **son caractère naturel ou acquis**
- **son mécanisme**
- **et son support génétique.**

Mécanismes de la résistance

Les principaux mécanismes responsables de la résistance aux antibiotiques sont:

- modification de la cible cellulaire de l'antibiotique
- synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques
- diminution de la perméabilité
- efflux actif de l'antibiotique

Modification de la cible

Rce naturelle

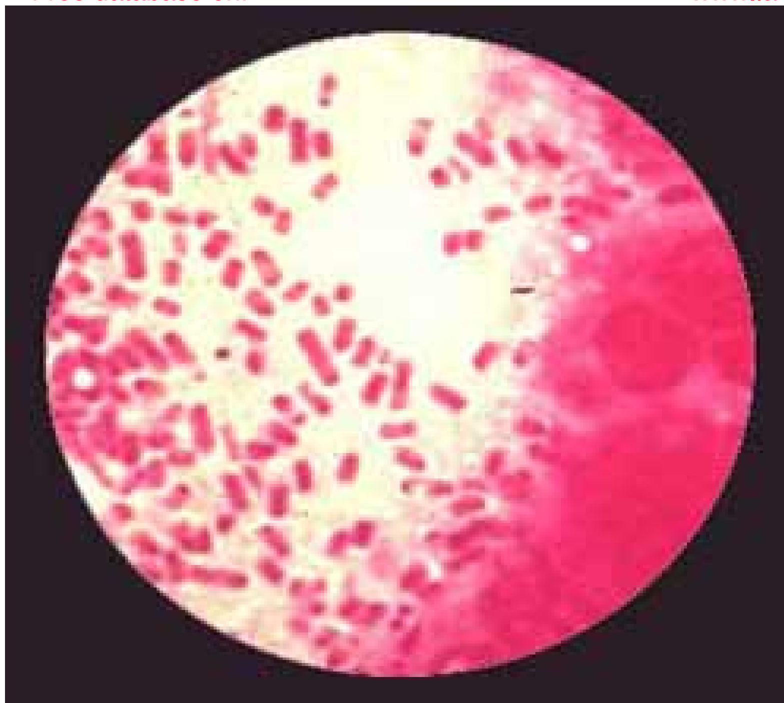
Modification ou absence totale de cible

Mycoplasmes et β-lactamines

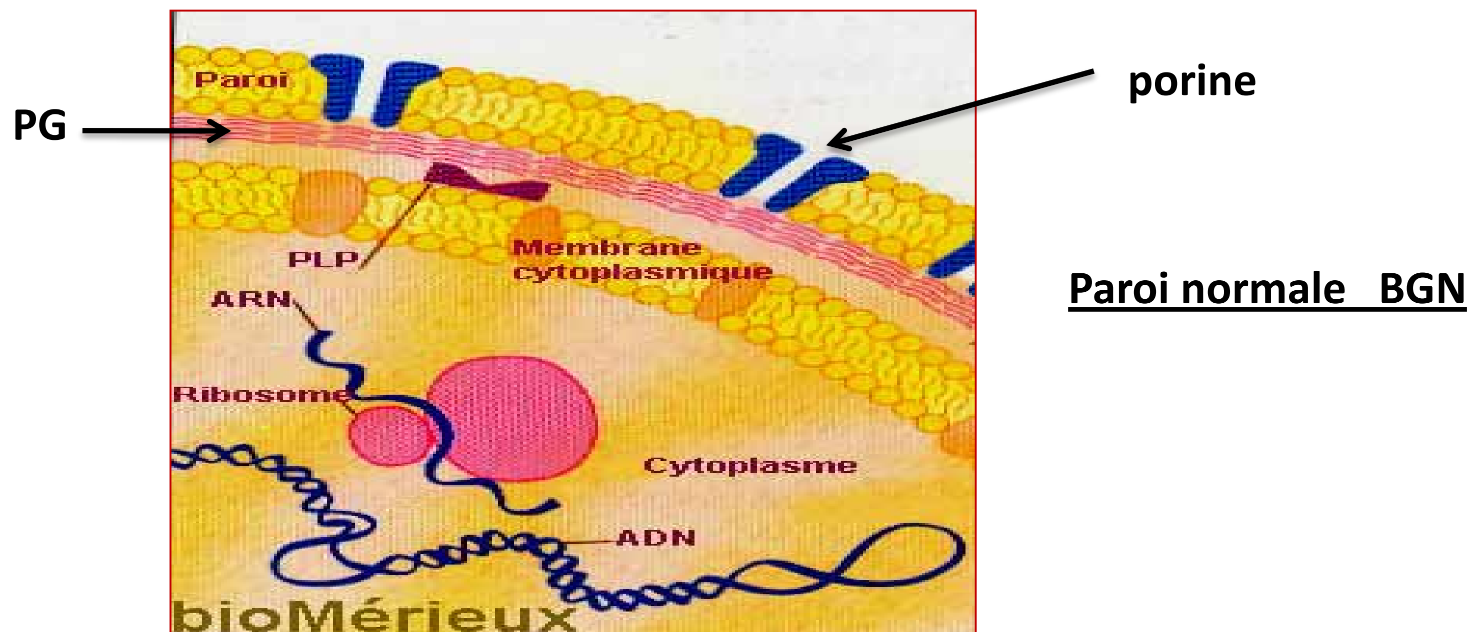
Rce acquise

Modification du nbre
Changement total
Changement partiel

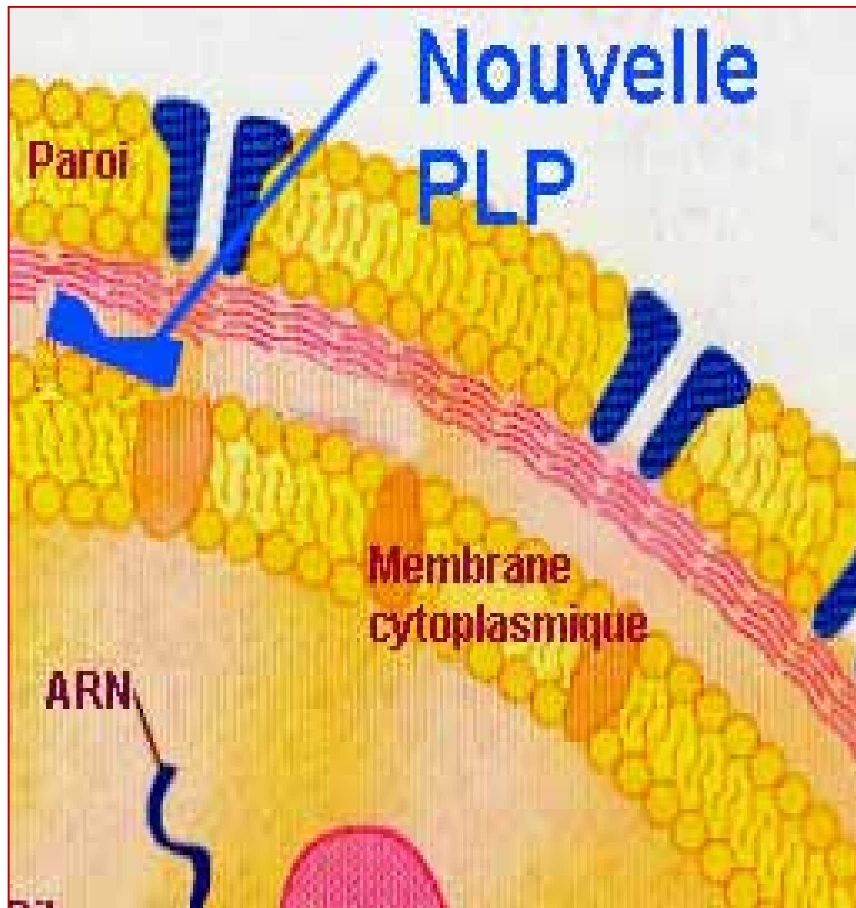
- Staphylocoque et la méticilline
- Pneumocoque et β-lactamines

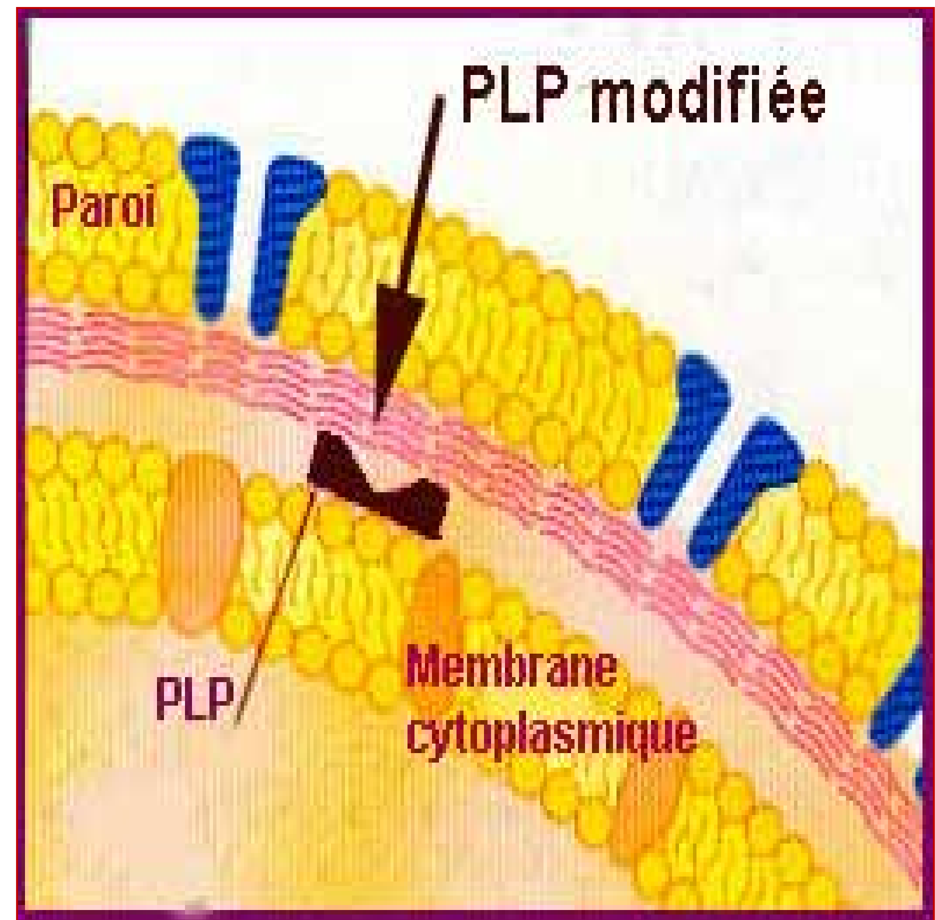


BGN à <u>la coloration de Gram au microscope optique G×100</u>



<u>Paroi normale BGN</u>


Nouvelle
PLP
Paroi
Membrane
cytoplasmique
ARN


PLP modifiée
Paroi
PLP
Membrane
cytoplasmique

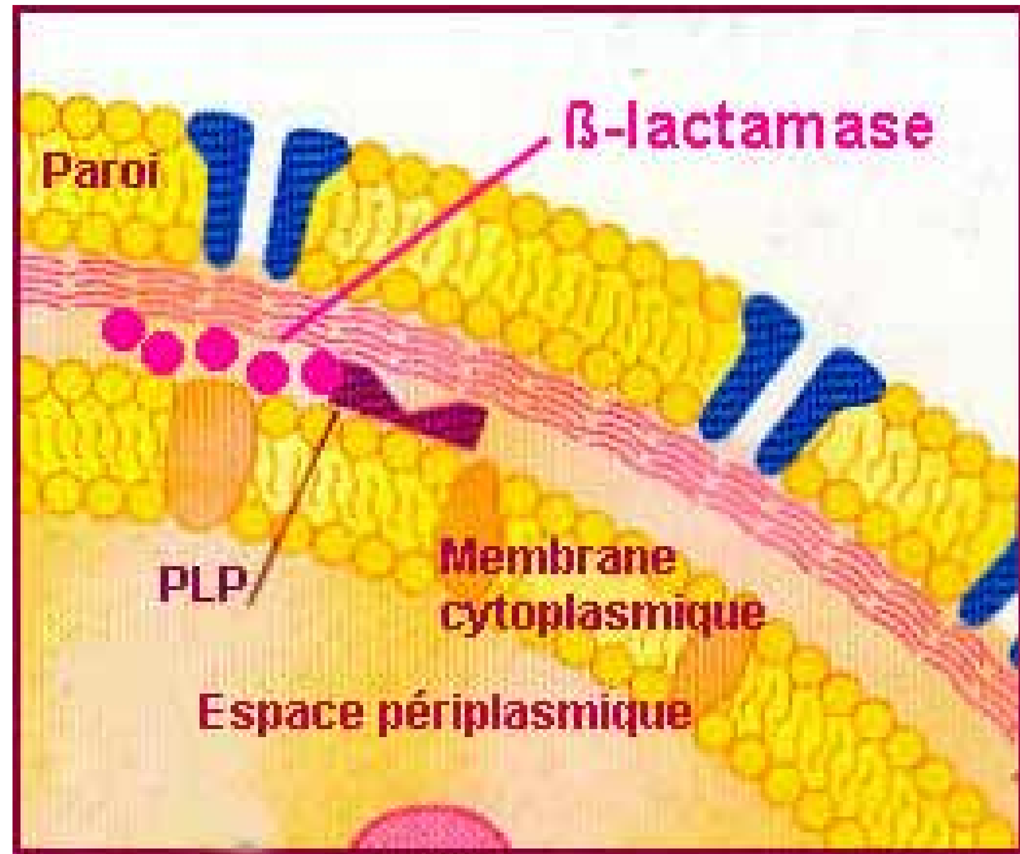
synthèse d'enzymes inactivant les antibiotiques ++++

Rce naturelle

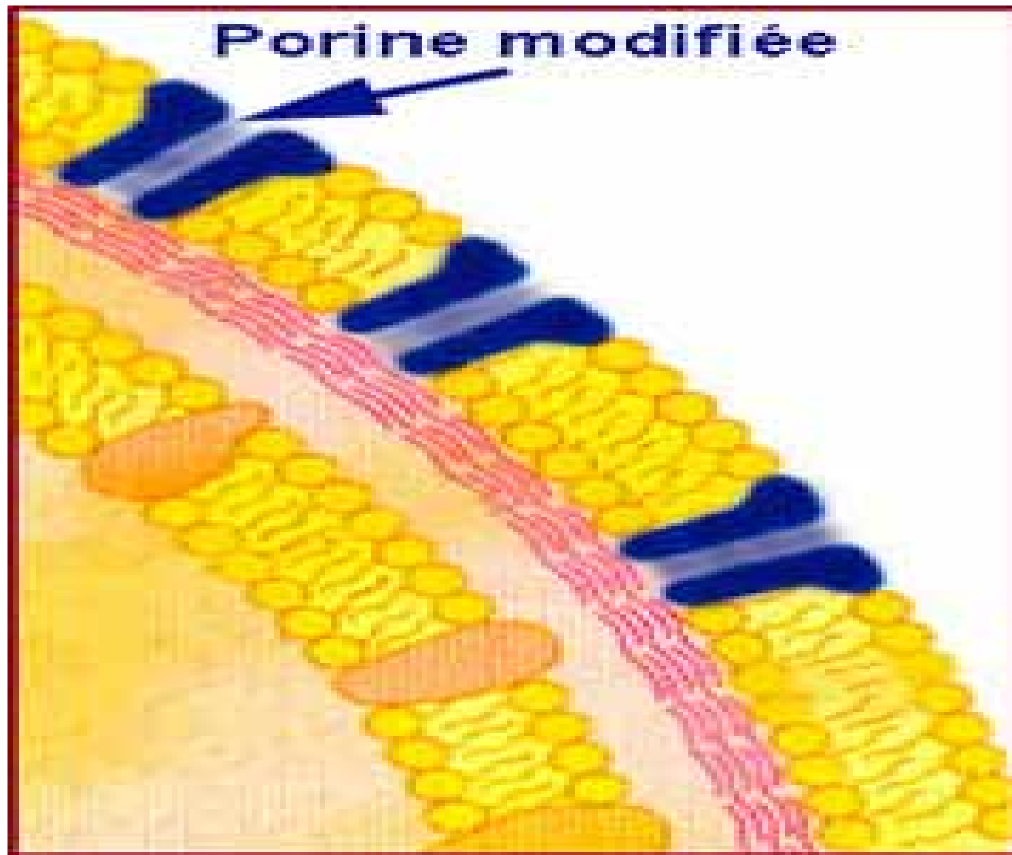
- Entérobactéries et β-lactamines
- Klebsiella: ampicilline et ticarcilline
- Enterobacter: ampicilline et céphalosporines de 1ère génération

Rce acquise

- Staphylocoque et la pénicillineG
- Entérobactéries et Pseudomonas : diverses enzymes(Pénicillinases, céphalosporinases et des β-lactamases à spectre élargie).
- Haemophilus influenzae : pénicillinase inactivant les amino- et les carboy-pénicillines.
- Neisseria gonorrhoeae : production de pénicillinase inactivant la pénicilline G


ß-lactamase
Paroi
PLP
Membrane
cytoplasmique
Espace périplasmique

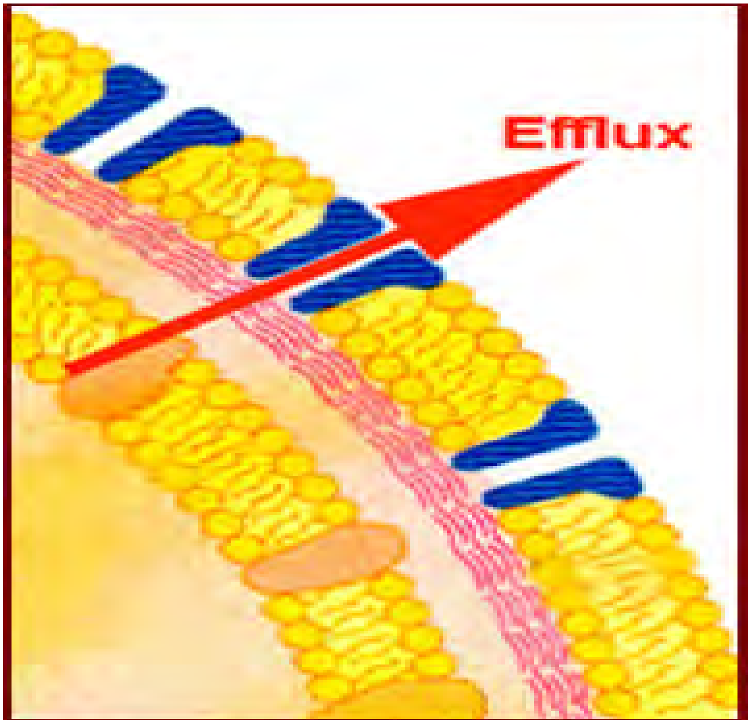
diminution de la perméabilité aux antibiotiques



Exemple:

résistance spécifique du Pseudomonas à l'imipénème par diminution de la synthèse de la protéine D2 spécifique (porine D2).

Efflux actif de l'antibiotique



Les systèmes d'efflux sont constitués de protéines particulières jouant le rôle de pompe à extrusion, utilisant une force proton-motrice et expulsant l'antibiotique dés qu'il apparaît dans la cellule bactérienne.

❑ Exemples :

- **résistance aux tétracyclines *d'Escherichia coli***
- **résistance aux fluoroquinolones du *Staphylococcus aureus***

support génétique de la résistance

- **Pour la résistance naturelle:**

la bactérie est d'emblée résistante à un ATB,

le support est chromosomique

❑ Pour la résistance acquise:

➢ chromosomique ⟹ mutation

Exemple: les quinolones

➢ acquisition de gènes : plasmide / transposon

++++





Transmission et diffusion

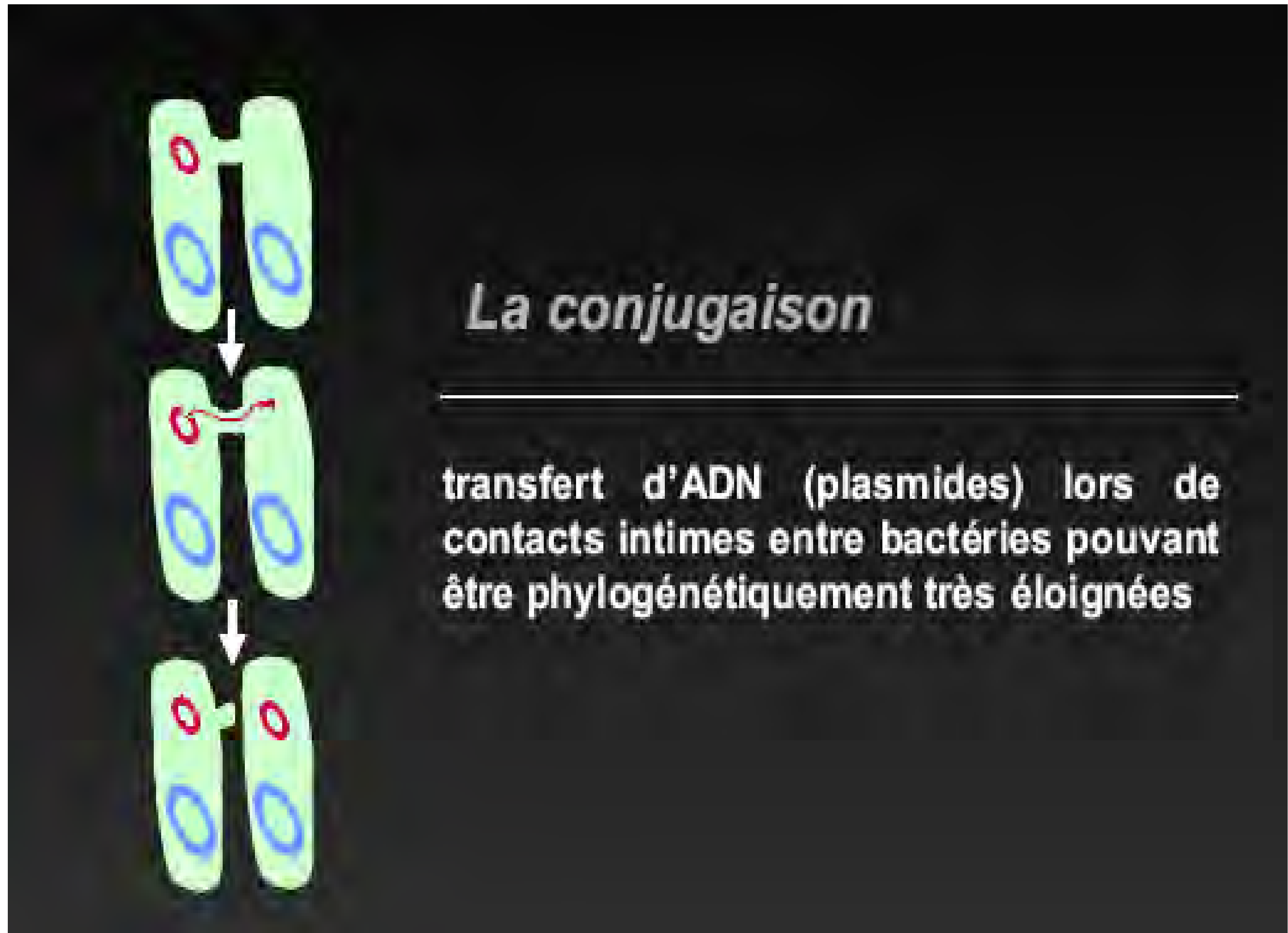
exemple: synthèse d'enzymes β-lactamases

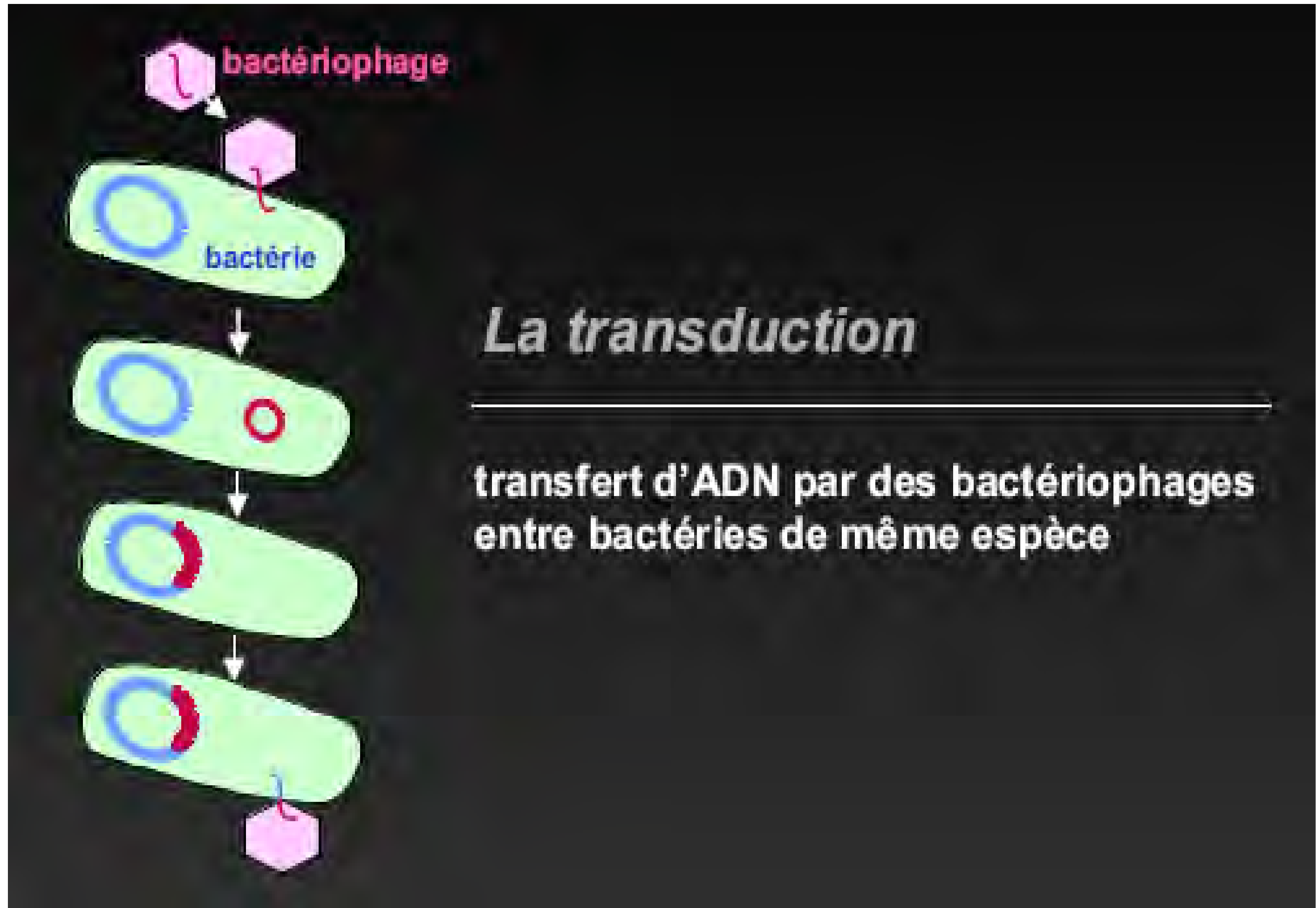
Transfert horizontal d'information génétique chez les bactéries



La transformation

Pénétration, dans une bactérie compétente (naturellement ou artificiellement) d'une molécule d'ADN nu provenant d'une bactérie de même espèce ou phylogénétiquement très proche.


La conjugaison
transfert d'ADN (plasmides) lors de contacts intimes entre bactéries pouvant être phylogénétiquement très éloignées


bactériophage
bactérie
La transduction
transfert d'ADN par des bactériophages
entre bactéries de même espèce

La résistance par famille d'antibiotique

Les β-lactamines

Production de β-lactamases



- Staphylocoque et Péni G **100%**
- Haemophilus et ampicilline **13,7% ***
Pénicillinase
- Gonocoque et Péni G
- BGN et βlactamines **βLSE** entérobactéries **30,28%***

Modification de la cible



Staphylocoque et oxacilline **32,67%***

Pneumocoque et β-lactamines ≈ **40 % ***
Péni G

Diminution de la perméabilité



Pseudomonas et imipénème

Les aminosides

- modification de la cible moléculaire (le ribosome)
- résistance chromosomique par mutation
  résistance croisée pour plusieurs aminosides.

- synthèse de nombreuses enzymes modifiant et inactivant les aminosides (phosphotran sférases, acetyltransférases),
- résistance plasmidique
- Entérobactéries productrices de BLSE et les Staphylocoques meticillino-résistants.

macrolides- lincosamides- streptogramines

synthèse d’enzymes plasmidique

modification de la cible (plus rare) par mutation

les cyclines

diminution de la perméabilité

↓

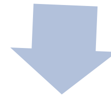
Les bacilles à Gram (-) (Entérobactéries, Pseudomonas et Acinetobacter) sont presque tous résistants aux cyclines.

↓

Les Staphylocoques et les Streptocoques ont souvent des taux plus importants (plus de 70% des Staphylocoque sont résistants aux cyclines).

Les quinolones

modification de la cible(ADNgyrase)



de type chromosomique

mutation



BGN et Staphylocoques

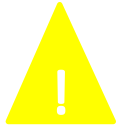
Les glycopeptides RARE



Entérocoque	Staphylocoque
• modification du peptidogylcane • transposon	• modification de la structure de la paroi (épaississement) • chromosomique par mutation ou bien par transfert de gènes d'Entérocoque

Autres antibiotiques

les phénicolés	• résistance plasmidique par synthèse d'enzyme (acétylase)
Les sulfamides	• diminution de la perméabilité ou modification de la cible, • le support génétique est plasmidique ou chromosomique.
Rifampicine	• chromosomique par modification de l'ARNpolymerase



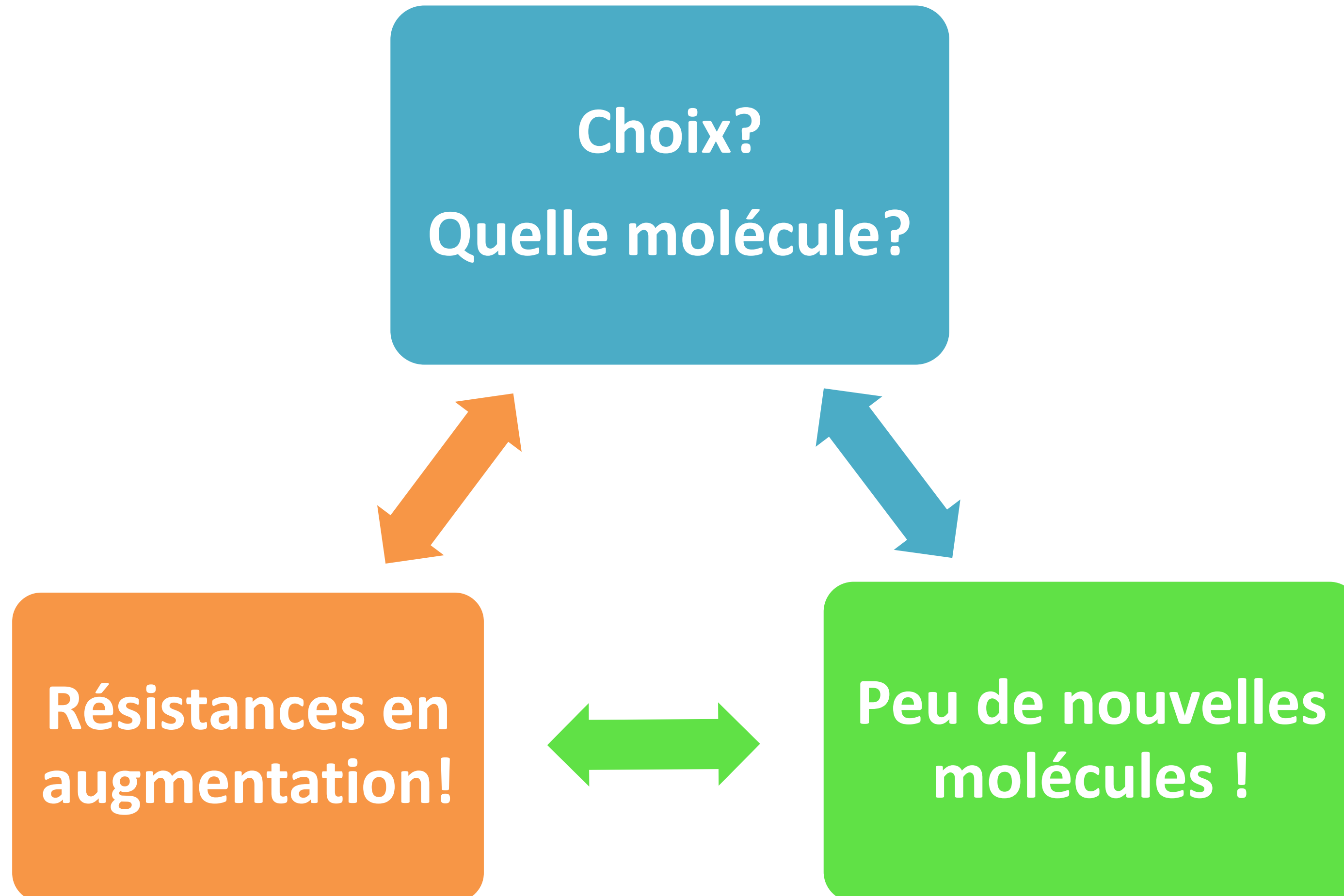
Une bactérie peut être résistante à plusieurs antibiotiques par différents mécanismes, c'est le cas des bactéries isolées en milieu hospitalier, elles sont dites multirésistantes, voir même Hautement résistantes

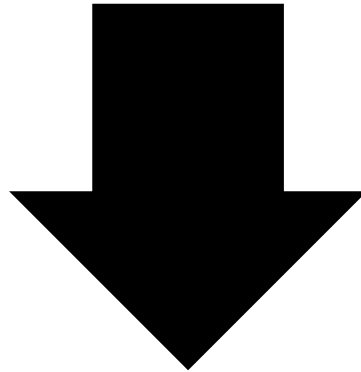
Problèmes actuels de l'antibiorésistance

- Staphylocoques / oxacilline **32,67%***
  vancomycine
- Entérocoque / vancomycine ………rare
- **Pneumocoque / β-lactamines (pénicilline, amoxicilline, céfotaxime, imipénème Péni G ≈ 40 %***
- **Entérobactéries / céphalosporines de 3ème génération (céfotaxime, ceftriaxone)** **taux de** **βLSE 30,28%***
- **Pseudomonas / céphalosporines de 3ème génération (ceftazidime 15%), imipénème 12,30%* , fluoroquinolones ciprofloxacine 8,57%***
- **Acinetobacter / imipénème 45,32%***

*Surveillance des bactéries aux antibiotiques, 13ème rapport d'évaluation (janvier à décembre 2011)

Conséquences cliniques





IMPASSE
THERAPEUTIQUE !!!

Conclusion

- La résistance aux antibiotiques est un véritable problème qui complique le traitement des infections bactériennes.
- Il est clair aujourd'hui que la pression de sélection des résistances fait suite à la prescription anarchique et abusive des antibiotiques, de ce fait le seul moyen pour lutter contre l'évolution et la diffusion des résistances est **l'usage limité et réfléchi des antibiotiques**.

- Parmi les autres mesures, il conviendrai au niveau de l'hôpital**,** **de surveiller l'émergence de souches multirésistantes (BMR)** (création des **CLIN**, comité de lutte contre l'infection nosocomiale), mesures d'isolement des malades.........